

⑤

Int. Cl. 2:

B 01 L 3/02

⑱ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 26 33 530 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 33 530

⑫

Aktenzeichen: P 26 33 530.8

⑬

Anmeldetag: 26. 7. 76

⑭

Offenlegungstag: 3. 2. 77

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒ ㉓

25. 7. 75 Frankreich 7523282

⑤④

Bezeichnung:

Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe kleiner dosierter Flüssigkeitsmengen

⑦①

Anmelder:

Institut Pasteur, Paris

⑦④

Vertreter:

Willrath, H.H., Dr.; Weber, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Seiffert, K., Dipl.-Phys.; Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

⑦②

Erfinder:

Angier, Jacques, Paris; Gerlier, Jean-Pierre, St. Maur, Val-de-Marne;
Lucenti, Aldo, Ormeriaie-d'Orsay, Essone (Frankreich)

Recherchenantrag gem. § 28a PatG ist gestellt

DT 26 33 530 A 1

Dr. Hans-Heinrich Willrath
Dr. Dieter Weber
Dipl.-Phys. Klaus Seiffert
PATENTANWÄLTE

D-62 WIESBADEN 1 24. Juli 1976
Postfach 6145 II/pf
Gustav-Freytag-Straße 25
☎ (06121) 37 27 20
Telegrammadresse: WILLPATENT
Telex: 4-180247

2876 DT 3677

2633530

INSTITUT PASTEUR

28, rue du Docteur Roux

75015 Paris / Frankreich

VORRICHTUNG ZUR AUFNAHME UND/ODER ABGABE KLEINER DOSIERTER
FLÜSSIGKEITSMENGEN

Priorität vom 25. Juli 1975 in Frankreich, Patentanmeldung
Nr. 75 23.282

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe kleiner dosierter Flüssigkeitsmengen.

Das Problem, das darin besteht, dosierte Mengen einer Flüssigkeit mit Präzision aufzunehmen und/oder abzugeben, ist als solches seit sehr langer Zeit gelöst. Da aber die interessierenden Volumina klein sind, nämlich in der Größenordnung einiger Mikroliter, und da darüberhinaus die Gefahr einer Verunreinigung besteht, gestattet eine einfache Verkleinerung des Maßstabes nicht leicht, die erwünschte Präzision zu bekommen, besonders wegen der Phänomene der Oberflächenspannung.

609885/0889

- 2 -

Um Flüssigkeitsmengen in der Größenordnung von Kubikzentimetern aufzunehmen und/oder abzugeben, kennt man seit langem Spritzen, wie sie in der Medizin verwendet werden und die einen Kolben umfassen, welcher sich in einem Zylinder bewegt, und dieser ist mit einer Kapillarröhre verbunden, die meistens eine Injektionsnadel ist. Der Zylinder ist mit einer Skala versehen, und die Verschiebung des Kolbens vor der Skala erlaubt eine Bestimmung des aufgesaugten oder injizierten Volumens. Der Kolben läßt sich in dem Zylinder unter weicher Reibung verschieben oder ist mit einer Dichtung versehen.

Man könnte daran denken, diese Vorrichtungen so zu modifizieren, daß sie an etwa tausendmal kleinere Flüssigkeitsmengen angepaßt sind, beispielsweise durch Verkleinerung des Durchmessers des Zylinders und des Kolbens, aber die präzise Fertigung von Röhren mit kleinem Durchmesser in der Größenordnung eines Bruchteils eines Millimeters, die dafür notwendig wären, ist teuer. Erinnern wir uns, daß ein Volumen von einem Mikroliter einer Länge von 5 mm einer Röhre mit einem Innendurchmesser in der Größenordnung von 0,5 mm entspricht. Andererseits verunreinigt die in den Zylinder eindringende zu behandelnde Flüssigkeit möglicherweise die gesamte Vorrichtung, so daß diese nicht unmittelbar wieder für eine neue Betätigung verwendet werden kann.

Die vorliegende Erfindung bringt eine gleichzeitig einfache und billige Lösung dieses Problems und liefert eine Vorrichtung,

die es gestattet, kleine Flüssigkeitsmengen mit großer Präzision und großer Reproduzierbarkeit aufzunehmen und abzugeben, so daß bei dieser Vorrichtung die Vorkehrungen, um eine Verunreinigung auszuschließen, auf sehr geringe Arbeit und einen sehr geringen Preis reduziert sind.

Die Vorrichtung nach der vorliegenden Erfindung umfaßt, wie oben erwähnt wurde, einen Zylinder und einen Kolben, doch besitzt letzterer die Besonderheit, daß er ein Faden ist, der in konstante und bekannte Abschnitte kalibriert ist, die in Funktion der zu messenden Volumina ausgewählt sind. Der Zylinder besteht aus einer Kapillarröhre, die dagegen nicht den genauen Regeln gehorcht, was ihren Durchmesser betrifft. Es reicht aus, daß der den Kolben bildende Faden sich frei verschieben kann, daß Luft um den letzteren zirkulieren kann, und daß andererseits der Durchmesser der Röhre so ist, daß er als Kapillare angesehen werden kann. Das heißt, daß keine merkliche Bewegung von Flüssigkeit allein unter der Wirkung der Schwerkraft stattfinden kann und daß die Fehler wegen der Form der Grenzflächen zwischen Luft und Flüssigkeit vernachlässigbar sind. Andererseits ist der Zylinder an seinem entgegengesetzten Ende, nämlich dort, wo die zu dosierende Flüssigkeit hindurchgeht, durch ein dichtendes Verbindungsteil verschlossen, in welchem der den Kolben bildende Faden läuft.

Die Vorrichtung nach der Erfindung wird jetzt im einzelnen unter Bezugnahme auf eine praktische Realisierung beschrieben, die

beispielhalber angegeben ist und nicht der Beschränkung dient. Dabei wird auf die folgenden Figuren Bezug genommen:

Fig. 1 ist ein Längsschnitt durch die ganze Vorrichtung,
Fig. 2 ist ein Teilschnitt vor der Montage,
Fig. 3 ist ein Teilschnitt nach der Montage,
Fig. 4 ist eine Seitenansicht der Betätigungsstange und
Fig. 5 ist ein Querschnitt durch dieselbe Stange.

Die nachfolgend beispielhafter beschriebene Vorrichtung besteht im wesentlichen aus

einer Kapillarröhre 1,
einem kalibrierten Faden 2,
einer zylindrischen Röhre 3 zur Aufnahme eines
röhrenförmigen Verbindungsteils 4, das den Durchgang des Fadens gestattet und die Kapillare hält,
und
eine Betätigungsstange 5, die seitlich eingeschnitten ist, für den kalibrierten Faden verantwortlich ist und seine Verschiebung gestattet.

Das Volumenmaß ergibt sich aus der Verschiebung des kalibrierten Fadens in der Kapillare. Die Menge der Verschiebung des Fadens, also das gemessene Volumen, wird aufgrund eines Systems von Einschnitten bestimmt, das auf

dem Kolben angebracht ist und sich entweder auf einem festen Rand abstützt oder in einen einziehbaren oder versenkbaren Vorsprung eingreift, der zu dem unbeweglichen Teil des Instrumentes gehört.

Um die Kapillare und um den Faden ist die Abdichtung durch ein röhrenförmiges Verbindungsteil 4 aus einem natürlichen oder synthetischen Elastomer realisiert, das am Ende der Röhre in einem Gehäuse 6 befestigt ist, welches ein besonderes Profil besitzt, so daß der Innendurchmesser die Kapillare und den Faden leicht und fugendicht aufnimmt. Dieses Gehäuse ist in zwei Teile unterschiedlicher Durchmesser unterteilt, wie die Figuren zeigen, um so in dem äußeren Teil 7 eine einfache Führung für das Verbindungsteil ohne Quetschwirkung und in dem inneren Teil 8 eine Quetschwirkung zu bekommen, die dazu bestimmt ist, die lichte Weite des Verbindungsteils zu verkleinern. Der Innendurchmesser des Verbindungsteils ohne Kompression ist so ausgewählt, daß er an den Außendurchmesser der Kapillare angepaßt ist. Die innere Verengung der Röhre ist derart ausgewählt, daß das Zusammenquetschen des Verbindungsteils den Durchmesser seiner lichten Weite auf einen Wert verkleinert, der mit dem Durchmesser des Fadens verträglich ist, und daß so die Dichtung gewährleistet ist. Die Kompression bewirkt diese Verengung, die gleichzeitig bewirkt, daß das Verbindungsteil an seiner Stelle gehalten wird und daß die Kapillare gebremst wird,

so daß der Faden und der Kolben nicht spontan rutschen können.

Das Innenteil 8 des Gehäuses endet mit einem Anschlag oder Widerlager 9, das mit einem Loch durchstoichen ist und so einen Durchgang für den Faden bildet.

Die beispielhalber beschriebene Vorrichtung ist dazu bestimmt, Serumverdünnungen auf $1/2$, auf $1/5$ und auf $1/10$ in einem Volumen von 6 Mikrolitern zu verteilen, was in der Kapillare bewirkt wird.

Der Innendurchmesser der Kapillare 1 beträgt 0,5 mm, ihr Außendurchmesser beträgt 0,84 mm und ihre Länge 90 mm. Der Durchmesser des Fadens 2 beträgt 0,49 mm, seine Länge 60 mm. Der Innendurchmesser des röhrenförmigen Verbindungsteils aus "Tygon" beträgt 0,79 bis 0,80 mm, sein Außendurchmesser beträgt 4 mm.

Der Spritzenkörper 3 aus "TPX" hat eine Gesamtlänge von 95 mm. Er umfaßt einen röhrenförmigen Teil mit einer Länge von 82 mm, einem Außendurchmesser von 10,1 mm und einem Innendurchmesser von 8,1 mm sowie ein volles Teil, das das Gehäuse 6 enthält, um das Verbindungsteil 4 zu halten. Der äußere Teil 7 dieses Gehäuses hat einen Durchmesser von 4 mm und eine Tiefe von 3 mm. Der innere Teil 8, der dazu bestimmt

ist, das Verbindungsteil zusammenzupressen, hat einen Durchmesser von 3,6 mm und eine Tiefe von 8 mm. Am Ende des Gehäuses findet sich ein Widerlager 9 von 2 mm Dicke, das mit einem Loch 10 bis von 2 mm durchbohrt ist, welches dazu bestimmt ist, den Faden durchgehen zu lassen.

Das entgegengesetzte Ende 10 des Spritzenkörpers besitzt eine ebene Fläche senkrecht zur Achse.

Die Betätigungsstange 5 besitzt eine Länge von 100 mm. Sie umfaßt einen zylindrischen Griff 11 mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Länge von 20 mm, welcher zum Greifen dient, und daran schließt sich ein zylindrischer Abschnitt 12 mit der gleichen Achse an, dessen Länge 16 mm und dessen Durchmesser 8 mm beträgt. Dem zylindrischen Abschnitt 12 folgt ein Abschnitt mit kleinerem Querschnitt 13, dessen Außenfläche von einem zylindrischen Teil 14, das eine Verlängerung der Oberfläche des Abschnittes 12 darstellt, und von einem zylindrischen Teil gleichen Durchmessers 15 gebildet wird, dessen Achse um 0,5 mm bezüglich derjenigen des Teils 14 verschoben ist. Der Abschnitt 13 hat eine Länge von 9,6 mm, und ihm folgen drei Abschnitte 16, 17 und 18, deren Außenfläche von dem gleichen zylindrischen Teil 14, welches eine Verlängerung der Fläche des Abschnitts 12 darstellt, und den zylindrischen Teilen mit gleichem Radius 19, 20 und 21 gebildet wird, deren Achsen jeweils um 1,0 mm, 1,5 mm bzw. 2 mm gegenüber der Achse des Teils 14 verschoben sind, wobei sich der Querschnitt auf

diese Weise von einem Abschnitt zum anderen vermindert.

Die Längen der Abschnitte 16, 17 und 18 betragen 3,2 mm, 3,2 mm bzw. 48 mm.

Die Betätigungsstange endet in einem Abschnitt 22 mit einer Länge von 5 mm und mit gleichem Durchmesser von 8 mm wie der Abschnitt 12, und dieser Abschnitt 22 ist axial von einem Loch 23 durchbohrt, in welchem mit Gewalt hindurchgefädelt ist.

Die Abschnitte 11, 12, 13, 16, 17 und 18 sind durch Einschnitte oder Absätze bzw. Stufen 24, 25, 26, 27 und 28 voneinander getrennt, die von Ebenen senkrecht zur Achse gebildet werden und deren Abstand mit Präzision festgelegt ist, denn dieser bestimmt die Präzision der Messung, wie man später sehen wird.

Die Funktionsweise ist folgende: Am Anfang ist die Betätigungsstange 5 vollständig in die Röhre 3 eingeführt, d.h., der Abschnitt 24 stützt sich gegen das Ende 10 des Spritzenkörpers (Fig. 1). Die Kapillare 1 enthält Luft, und das äußerste Ende des Fadens 2 findet sich 47 mm von dem freien Ende der Kapillare entfernt (an dem Punkt, der in Fig. 1 mit A bezeichnet ist).

Man führt das Kapillarenende in eine mit destilliertem Wasser gefüllte Röhre, man zieht den Kolben und bringt dabei

den Einschnitt 25 in Anlage an das Ende der Röhre und saugt auf diese Weise 3 Mikroliter Wasser ein. Indem man dann die Kapillare in eine Serumröhre bringt und den Kolben derart zurückzieht, daß der Einschnitt 28 in Anlage an das Ende der Röhre kommt, saugt man wiederum 3 Mikroliter Serum ein. Beim Senken des Kolbens führt man das Ganze in das hierfür zubereitete Versuchsgefäß ein. Man wirft zunächst 3 Mikroliter Serum und sodann 3 Mikroliter Wasser aus und erzeugt auf diese Weise Turbulenzen, die das Vermischen gewährleisten. Man hat auf diese Weise 6 Mikroliter Serum bekommen, das auf die Hälfte verdünnt wurde.

Ebenso saugt man zwischen den Einschnitten 24 und 26 4,8 Mikroliter Wasser und dann von dem Einschnitt 26 zu dem Einschnitt 28 1,2 Mikroliter Serum ein und bekommt auf diese Weise eine Verdünnung auf $1/5$.

Schließlich saugt man zwischen den Einschnitten 24 und 27 5,4 Mikroliter Wasser und von dem Einschnitt 27 zu dem Einschnitt 28 0,6 Mikroliter Serum ein und bekommt auf diese Weise eine Verdünnung auf $1/10$.

Man wird feststellen, daß bei dem Einschnitt bzw. der Abstufung 28 das äußerste Ende des Fadens um 32 mm in der Kapillare zurückgelaufen ist und in die Position B in Fig. 1 kommt, und daß indessen die Flüssigkeit in der Kapillare angestiegen ist und das durch das Zurückziehen des Fadens freigewordene Vo-

lumen einnimmt, wobei der Vergleich der Fadenabschnitte und des Kapillareninneren zeigt, daß sie einen Punkt bei 30,8 mm von dem offenen Ende der Kapillare erreicht (Markierung C in Fig. 1).

Man sieht, daß der Faden sich in einem Bereich bewegt, der niemals die Flüssigkeit erreicht. So besteht keine Gefahr, daß er verunreinigt wird, und zur Vermeidung jeder Gefahr einer Verunreinigung in aufeinanderfolgenden Operationen genügt es, die Kapillarröhre 2 auszutauschen, deren Preis niedrig ist.

Die einzigen Elemente der Vorrichtung, für die der Anspruch auf Präzision gestellt ist, sind

der Abschnitt des Fadens 2,
die Qualität der Oberfläche des Endes 10 des Spritzenkörpers 3 und
die Qualität der Oberfläche und der Abstand der Einschnitte oder Abstufungen 24, 25, 26, 27 und 28.

Es liegt auf der Hand, daß bei der hier beschriebenen Vorrichtung zahlreiche Abänderungen vorgenommen werden können.

Wenn beispielsweise eine Gefahr einer Verunreinigung besteht, kann man tolerieren, daß der Faden die durch die Flüssigkeit befeuchtete Zone erreicht, doch besteht dann die Gefahr, daß

M

die Präzision durch das unkontrollierte Aufsteigen von Flüssigkeit zwischen dem Faden und der Innenwand der Kapillare beeinträchtigt wird.

Nach einer anderen Variante wird die Luft, die den Faden im Inneren der Kapillare umgibt, durch ein anderes Fließmittel ersetzt. Beispielsweise bei Operationen, die eine große Präzision bei sehr kleinen Volumina erfordern, ersetzt man die Luft durch eine Flüssigkeit, wie Quecksilber, oder eine andere Flüssigkeit, die mit der aufzunehmenden und/oder abzugebenden Flüssigkeit nicht mischbar ist.

In dem Betätigungssystem kann man auch vorsehen, daß die Einschnitte bzw. Abstufungen auf dem feststehenden Teil und nicht auf dem beweglichen Teil angebracht sind. Man kann gleichermaßen auch ein anderes System benützen, das ebenfalls gestattet, von vornherein festgesetzte Verschiebungsweiten zu erhalten, wie beispielsweise mit einem unter Feder-spannung in Rasten eingedrückten Kugelchen oder auch mit der Zahnung einer Zahnstange, die nur auf einer Seite der Betätigungsstange angeordnet ist und in einen auf dem feststehenden Teil des Instrumentes angeordneten Clip oder eine dort angeordnete Sperrklinke eingreift, wobei der Clip oder die Sperrklinke durch einfache Drehung der Betätigungsstange einziehbar ist. Wenn man nach Belieben die Weite von Verschiebungen festsetzen will, kann man auch beispielsweise eine Vorrichtung benützen, die eine Vorschubschraube umfaßt,

2633530

12

welche mit einer Trommel mit Maßeinteilung versehen ist.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Vorrichtung zur Aufnahme und/oder Abgabe dosierter Flüssigkeitsmengen mit einem Vorrichtungskörper, der eine auswechselbare, an einem ihrer Enden für Flüssigkeitseintritt offene Kapillarröhre trägt, die an ihrem anderen Ende ein dichtendes Verbindungsteil aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung außerdem einen kalibrierten Faden oder Draht besitzt, der sich im Inneren der Kapillarröhre in Dichtbeziehung geführt durch das Verbindungsteil verschieben läßt, wobei die in der Kapillarröhre von dem Faden vorgenommenen Volumensveränderungen den von der Flüssigkeit im Inneren der gleichen Kapillarröhre vorgenommenen Volumensveränderungen gleich sind, und wobei der Weg des kalibrierten Fadens derart ist, daß der Teil der Kapillarröhre, in welchem sein Ende sich normalerweise bewegt, keinen gemeinsamen Punkt mit dem Teil der Kapillarröhre besitzt, in welchem sich das von der Flüssigkeit erreichte Niveau bewegt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapillarröhre in das Innere des dichtenden Verbindungsteils eindringt, in welchem der kalibrierte Faden geführt ist, wobei das Verbindungsteil so die Kapillarröhre an ihrem Platz hält und gleichzeitig abdichtet,

und ihr Vorrichtungskörper ein Gehäuse für das Verbindungsteil bildet.

3. Vorrichtung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Verbindungsteil aus elastischem Material besteht und im Ruhezustand oder Normalzustand eine zylindrische Röhre bildet und daß sein Gehäuse einen größeren Teil, der dem Teil des Verbindungsteils entspricht, wo die Kapillarröhre eindringt, und einen engeren Teil besitzt, der mit dem ersteren Teil durch ein kegelförmiges Übergangsstück verbunden ist und dem Teil des Verbindungsteils entspricht, in welchem der kalibrierte Faden in Dichtbeziehung geführt ist.
4. Vorrichtung nach Anspruch 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorrichtungskörper ein röhrenförmiges Teil umfaßt, die Einrichtungen zur Mitnahme und zum Anhalten des Fadens eine Betätigungsstange umfassen, die in diesem röhrenförmigen Teil führbar ist und Einschnitte oder Abstufungen aufweist, deren Positionen so berechnet sind, daß sie bei einer Betätigung die Aufnahme und/oder Abgabe dosierter und reproduzierbarer Mengen einer Flüssigkeit oder mehrerer Flüssigkeiten durch den röhrenförmigen Teil des Vorrichtungskörpers gestatten, wobei wenigstens eine Aufnahme- oder Abgabebetätigung durch ununterbrochene Verschiebung des Fadens ohne durch das Vorhandensein einer Elastizität verursachten Vibration der Hand und ohne Erschütterungen oder Stöße durchführ-

bar ist, die Seitenfläche der Betätigungsstange in der Hauptsache aus Abschnitten paralleler Zylinder mit etwas kleinerem Radius als der Innenradius des röhrenförmigen Teils des Vorrichtungskörpers besteht, die Zylinder ihre Achsen gegenseitig derart verschoben haben, daß sich die Abschnitte der Betätigungsstange in Richtung auf den Faden absatzweise verkleinern, und die verschiedenen Absätze durch ebene, senkrecht zur Achse liegende Flächen voneinander getrennt sind, welche die Einschnitte oder Abstufungen bilden, die dazu bestimmt sind, in Anlage an die Endfläche des röhrenförmigen Teils des Vorrichtungskörpers zu kommen.

5. Vorrichtung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Vorrichtungskörper ein röhrenförmiges Teil aufweist, die Einrichtungen zur Mitnahme und zum Anhalten des Fadens eine in diesem röhrenförmigen Teil fuhrbare Betätigungsstange und eine Zahnung auf einer Zahnstange, welche mit einer Sperrklinke zusammenarbeitet, umfassen, wobei von der Zahnstange und der Sperrklinke eine auf dem röhrenförmigen Teil des Vorrichtungskörpers und die andere auf der Betätigungsstange angeordnet ist, die Rasten der Zahnung so berechnet sind, daß sie bei einer Betätigung die Aufnahme und/oder Abgabe dosierter Mengen einer Flüssigkeit oder mehrerer Flüssigkeiten gestatten, daß die Sperrklinke und die Zahnung der Zahnstange nur einen Teil der Peripherie der Betätigungsstange und einen Teil des röhrenförmigen Teils des Vorrichtungskörpers derart ein-

16

nehmen, daß durch Rotation der Betätigungsstange gegenüber dem Vorrichtungskörper die Sperrklinke und die Zahnstange bei einer Längsverschiebung der Betätigungsstange nicht mehr zusammenarbeiten, wobei wenigstens eine Aufnahme- oder Abgabebetätigung durch zusammenhängendes Verschieben des Fadens ohne durch das Vorhandensein von Elastizität verursachtes Zittern der Hand ohne Erschütterungen oder Stöße durchführbar ist und durch eine Drehung der Betätigungsstange in umgekehrtem Sinne die Sperrklinke und die Zahnstange bei Veränderung der Stellung der Betätigungsstange in Längsrichtung gegenüber dem Vorrichtungskörper wieder in Eingriff miteinander bringbar sind.

- 17 -

2633530

Fig. 1

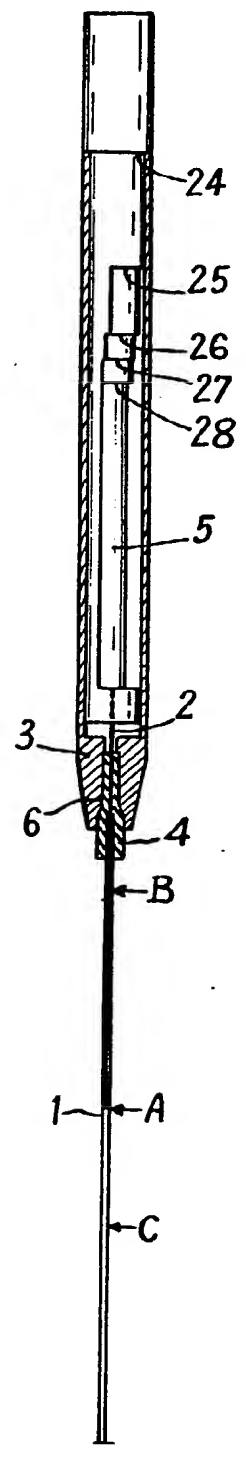


Fig. 2

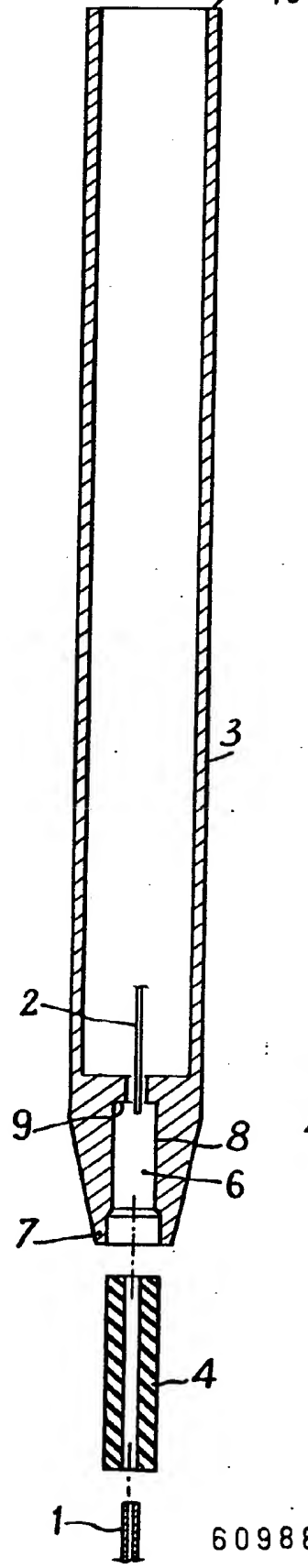


Fig. 3

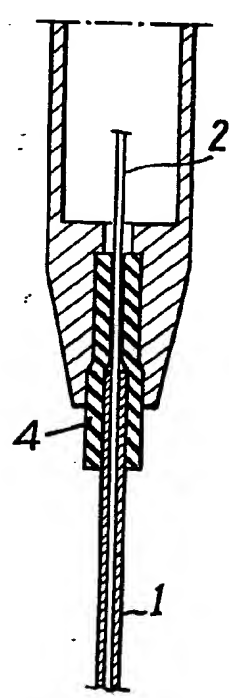


Fig. 4

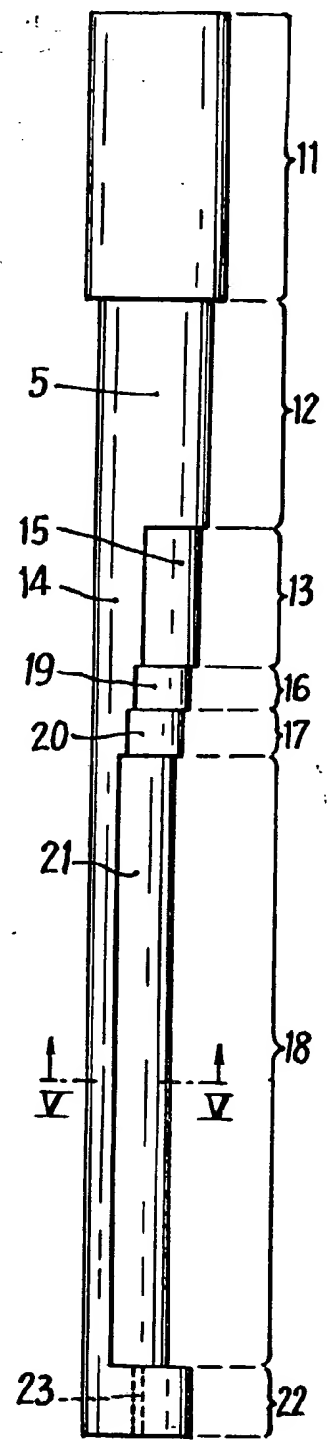
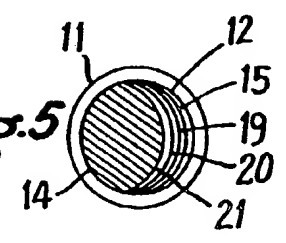


Fig. 5



609885/0889